Aus den seminaristischen Übungen für pathologische Physiologie an der Universität Berlin.
Leiter: Professor Dr. Adolf Bickel

Über die Wirkung von Alanin bei eiweißfreier Ernährung auf den Zwischenstoffwechsel

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Vorgelegt von
Karl-Günter Hartmann
aus Görlitz.

Tag der Promotion: 5. Januar 1937

684

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. R. Siebeck
Referent: Prof. Dr. A. Bickel
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535702_0059

Einige Arbeiten, die im hiesigen Laboratorium ausgeführt wurden, haben gezeigt, daß bestimmte Wirkungen im Stoffwechsel ausgelöst werden, wenn zu dem Nahrungseiweiß einer genau definierten, gemischten Nahrung zusätzlich eine kleine Menge einer bestimmten Aminosäure oral gegeben wird. Diese Wirkungen machen sich bemerkbar teils in einer Beeinflussung der N-Bilanz, teils in den absoluten Werten des Harns für N, C und Vacat-O und schließlich vor allem auch an der Lage der Harnquotienten C : N und Vacat-O : N.

Ob derartige Wirkungen überhaupt auftreten und bejahenden Falles an welchen Stellen und in welcher Richtung sie erscheinen, hängt zunächst von der Art der zusätzlich gegebenen Aminosäure ab. Es hängt dies aber auch davon ab, wie das Eiweiß der gemischten Nahrung beschaffen ist, zu der die Aminosäure zusätzlich gegeben wird. Denn bei qualitativ unterschiedlichem Nahrungseiweiß kann dieselbe Aminosäure bei gleicher Dosierung unterschiedliche Wirkungen zumindest auf die Harnquotientenlage auslösen.

Es war nun sicher von Interesse zu untersuchen, wie sich einzelne Aminosäuren auf den Körperstoffwechsel auswirken, wenn sie bei oraler Gabe einem Organismus zugeführt werden, der sich in dem durch eiweißfreie Ernährung hervorgerufenen Zustande befindet.

Soweit der Charakter des inneren Milieus des Körpers durch Eiweißderivate bestimmt wird, muß er bei eiweißhungernden Tieren gleicher Species gleich sein, weil es sich hier nur um ein Eiweißderivatgemisch handeln kann, das ausschließlich aus dem arteigenen Körpereiweiß stammt, unbeschadet der Artunspecifität des Eiweißes der Augenlinse. Es muß also das innere Milieu des Körpers durch den Eiweißhungerzustand einen ganz bestimmten Charakter erhalten. Ganz im Gegensatz zu dem Körper, dem Eiweiß mit der Nahrung zugeführt wird! Hier gesellt sich das bei der Magen-Darmverdauung entstehende Derivatgemisch des Nahrungseiweißes dem Körpereiweiß zu und es entsteht eine Mischung, die sich

aus diesen beiden Komponenten zusammensetzt. Es überwiegt bei normaler Ernährung mit genügendem Eiweißgehalt der Nahrung dabei natürlich das aus dem Nahrungseiweiß stammende Derivatgemisch. Das Derivatgemisch des Nahrungseiweißes kann aber — abgesehen von den quantitativen Verhältnissen — in qualitativer Richtung ganz andere Eigenschaften haben, als das dem Körpereiweiß entstammende Derivatgemisch. Es ist einleuchtend, daß im Falle eines Derivatgemisches: Nahrungseiweiß plus Körpereiweiß sich die orale Zufuhr einer einzelnen Aminosäure anders auszuwirken vermag, als dann, wenn, wie im Eiweißhungerzustande, nur das aus dem Körpereiweiß stammende Derivatgemisch im inneren Milieu des Körpers herrscht.

Mein Beitrag zum Studium der Wirkung der oralen Gabe einer einzelnen Aminosäure auf den Stoffwechsel bei eiweißfreier Ernährung bezieht sich nun auf das Alanin.

Das d-l-Alanin ist eine Aminosäure, aus der der Körper leicht und reichlich nach der Desaminierung Zucker bildet.[1]), [2]) Geht doch z. B. auch die Zuckerbildung aus Cystin wahrscheinlich über das Alanin.[3]) Nach L u s k hat das Alanin ferner eine spezifisch-dynamische Wirkung, die wesentlich größer als diejenige des Cystins ist.[4])

Im Eiweißhungerzustande besteht bekanntlich eine starke Herabsetzung des Grundumsatzes, ferner liegen beide Harnquotienten C : N und Vacat-O : N hoch. Es wird also auf der quantitativen wie auf der qualitativen Seite die Oxydation eingeschränkt.

Soviel über die Eigenschaften der von mir verwandten Aminosäure und über die allgemeine Oxydationslage des Körpers, die sie bei ihrem Einritt in den eiweißfrei ernährten Körper antrifft! Ich habe dabei auch kurz vergleichsweise auf die entsprechenden Eigenschaften des Cystins hingewiesen, weil bereits über die Wirkung der oralen Cystingabe bei eiweißfreier Ernährung Beobachtungen von B ä r w o l f f[5]) vorliegen, die zum Vergleich mit den Ergebnissen meiner Versuche mit Alanin herangezogen werden können.

Bei meinen Alanin-Versuchen, bei denen, wie gesagt, während der ganzen Versuchszeit die Tiere eiweißfrei ernährt worden waren, zeigte sich nun, daß im Vergleich zu einer Fütterungsperiode ohne zusätzliche Alaningabe, die tägliche orale Gabe von 0,07 g d-l-Alanin pro 1 Ratte von ca. 190 g Körper-

gewicht während 14 Tagen folgende Erscheinungen am Stoffwechsel hervorruft, soweit sie die Gestaltung der Harnquotientenlage betreffen.

Die täglichen absoluten Mengen von C, Vacat-O und N im Harn gehen zurück. Im Verlaufe der ersten 7 Tage der Alanin-Fütterung sinkt der Quotient C : N vielleicht eine Spur, Vacat-O : N ein wenig deutlicher. Die dann erreichte Quotientenlage wird während der 2. Woche der Alanin-Gabe fast unverändert beibehalten.

Ergebnis.

Das Gesamtergebnis meiner Arbeit, zugleich im Zusammenhange mit Erfahrungen aus dem Bärwolff'schen Cystin-Versuch dargestellt, ist folgendes:

Wenn in das von den gleichen Eiweißderivaten des Körpereiweißes beherrschte innere Milieu des eiweißhungernden Organismus Cystin oder Alanin hineintrifft, bilden sich teils ähnliche, teils verschiedenartige Wirkungen aus.

Die ähnlichen Wirkungen sind vor allem die Abnahme des absoluten Wertes für den Harnstickstoff, dadurch wird die N-Bilanz weniger stark negativ, ferner die Abnahme des absoluten Wertes für den Harn-Kohlenstoff. (Die Verringerung des N-Verlustes während der Alaningabe überschreitet den mit dem Alanin zugeführten Stickstoff um 100 % und darüber.) Die Stickstoff- und Kohlenstoffabnahme geht aber in beiden Fällen annähernd parallel, so daß sich an dem Harnquotientenwert C : N nichts wesentliches ändert. Es ist die im Alanin-Versuche beobachtete Senkung jedenfalls nur sehr gering, aber doch immerhin kontinuierlich fortschreitend.

Ein Unterschied aber besteht zwischen dem Cystin- und Alanin-Versuch im Verhalten der Vacat-Sauerstoff-Werte. Beim Cystin-Versuch geht der Vacat-O-Wert und mit ihm Vacat-O : N in die Höhe, d. h. die Oxydation am Nicht-C, vor allem wohl am Wasserstoff, ist erschwert, während beim Alanin-Versuch der Vacat-O-Wert sinkt, also genau das Umgekehrte zeigt und Vacat-O : N sich etwas erniedrigt.

Es klärt jedenfalls ein Vergleich der Cystin-Wirkung mit der Alanin-Wirkung im eiweißhungernden Organismus darüber auf, daß die enterale Zufuhr einzelner Amino-

säuren bei ihrem Eintritt in ein Milieu des Körpers, dessen Eiweißderivatgemisch ausschließlich aus dem Körpereiweiß entstammt, teils dieselben, teils aber auch unterschiedliche Wirkungen hervorruft. Die Eigenart der Aminosäure bestimmt also die Wirkungsrichtung.

Experimenteller Teil.

Die Versuche wurden an 10 weißen, männlichen Ratten angestellt; im 24stündigen Sammelharn der Tiere wurden täglich der Stickstoff nach der Halbmikromethode von Kjeldahl, der Kohlenstoff nach der Mikromethode von Nicloux-Osuka[6]) und der Vacat-Sauerstoff nach der Mikromethode von Müller-Kanitz[7]) bestimmt. Der Kot wurde periodenweise gesammelt und bei 100° C getrocknet. Im Kot wurde der N-Gehalt ermittelt. Der Versuch zerfiel in drei Perioden, von je 7tägiger Dauer. Die Tiere erhielten bereits an den ersten zwei Tagen jeder Periode das jeweils zuständige Futter, damit sich der Stoffwechsel auf die neuen Bedingungen einstellen konnte. Die für die einzelnen Perioden zuständigen Nahrungsmischungen ergeben sich aus der Futter-Tabelle. Die tägliche Futterration wurde immer quantitativ verzehrt.

Futter-Tabelle.

Nach meiner Analyse enthalten:

1 g Casein =	0,1183 g N	
1 g d-l-Alanin =	0,1574 g N =	15,74 % N
1 g Stärke =	0,0008 g N	

0,669 g d-l-Alanin = N-aequimolecular 1 g Cystin!

Periode 1.

Lebertran =	20,0 ccm
Zucker =	30,0 g
Stärke =	70,0 g
Salzgemisch =	2,0 g
Apfelsinensaft =	10,0 ccm
Wasser =	600,0 ccm

ca. 58,0 Kalor. pro Tier!

Periode 2.

Lebertran =	20,0 ccm
Zucker =	30,0 g
Stärke =	70,0 g
Salzgemisch =	2,0 g
Apfelsinensaft =	10,0 ccm
Wasser =	600,0 ccm

Gabe von 0,669 g d-l-Alanin täglich.

ca. 58,0 Kalor. pro Tier!

Periode 3.

Futter der 2. Periode.

Aus technischen Gründen mußte der Nahrung ein gewisses Quantum Kartoffelstärke beigemischt werden. Damit bekam in dem vorliegenden Fall die Nahrung täglich 0,056 g N. Diese N-Menge spielt gegenüber der täglichen Alanin-N-Menge (0,669 g N) kaum eine Rolle.

Alle Analysen beziehen sich auf die 5 letzten Tage jeder Periode. Aus den Mittelwerten für C, Vacat-O und N jeder Periode wurden die Quotienten C : N, Vacat-O : N und Vacat-O : C berechnet. Die Zubereitung der Nahrung erfolgte derart, daß alle Nahrungsbestandteile bis auf die Vitaminträger Lebertran und frischer Apfelsinensaft zu einem Brei gekocht wurden und daß nach Abkühlen des Breies die Vitaminträger untergemischt wurden.

In der nun folgenden Uebersichts-Tabelle sind die Mittelwerte für die einzelnen Perioden enthalten. Alle Werte beziehen sich auf 10 Tiere und 1 Tag, nur die Werte für den Trockenkot und Kot-N auf 10 Tiere und 5 Tage.

Übersichts-Tabelle

Periode No.	Körpergewicht in g	Harn-C mg	Harn-Vacat-O mg	Harn-N mg	C/N	V. O/N	N-Bilanz	Kot-N in g	Trokkenkotmenge in g
I. Eiweißfreie Nahrung	192,8	704,2	1355,5	496,8	**1,417**	**2,728**	–0,06371	0,9814	18,9240
II. Eiweißfreie Nahrung und 0,669 g d-l-Alanin täglich	188,4	540,8	935,0	399,7	**1,353**	**2,339**	–0,03789	0,7072	10,9165
III. Eiweißfreie Nahr. und 0,669 g d-l-Alanin täglich	185,4	485,6	905,8	383,2	**1,267**	**2,363**	–0,02979	0,3797	8,1255

In der Analysen-Tabelle werden aufgeführt:

1. Das Durchschnittsgewicht der Ratten, d. h. Gesamtgewicht dividiert durch die Anzahl der Tiere.
2. Die 24stündige Harnmenge.
3. Der Kohlenstoff-, Vacat-Sauerstoff- und Stickstoffgehalt dieser 24stündigen Harnmenge.
4. Die aus diesen Zahlen errechneten Periodenmittelwerte, wie die aus diesen Periodenmittelwerten errechneten Harnquotienten C : N und Vacat-O : N.

Analysen-Tabelle 10 Ratten.

Versuchstag No.	Körpergewicht in g	Harnmenge ccm	Harn-C mg	Harn-Vacat-O mg	Harn-N mg	C/N	O/N	O/C
Periode 1. Eiweißfreie Nahrung!								
1	194	248	778,7	1277,7	503,4	1,546	2,537	1,640
2	194	300	717,0	1506,0	531,0	1,350	2,836	2,100
3	193	355	717,1	1263,8	525,4	1,364	2,405	1,762
4	192	300	651,0	1317,0	447,0	1,456	2,946	2,023
5	191	310	657,2	1413,2	477,4	1,376	2,961	2,150
Periodendurchschnittswert:			704,2	1355,5	496,8	1,417	2,728	1,924
Periode 2. Eiweißfreie Nahrung u. Gabe von 0,669 g d-l-Alanin!								
6	190	240	556,8	993,6	348,0	1,600	2,855	1,784
7	189	263	607,5	1038,8	433,9	1,400	2,394	1,709
8	188	179	417,0	860,9	313,2	1,331	2,748	2,064
9	187	230	558,9	906.2	437,0	1,278	2,073	1,621
10	188	238	564,0	875,8	466,5	1,209	1,877	1,552
Periodendurchschnittswert:			540,8	935,0	399,7	1,353	2,339	1,729
Periode 3. Eiweißfreie Nahrung u. Gabe von 0,669 g d-l-Alanin!								
11	186	161	531,3	879,0	394,4	1,347	2,228	1,654
12	186	240	487,2	1106,4	369,6	1,318	2,993	2,270
13	185	236	443,7	962,8	339,8	1,305	2,833	2,172
14	185	180	423,0	734,4	345,6	1,223	2,124	1,736
15	185	230	542,8	846,4	466,9	1,162	1,817	1,559
Periodendurchschnittswert:			485,6	905,8	383,2	1,267	2,363	1,865

N-Bilanz-Tabelle.

Periode 1. Eiweißfreie Nahrung!

70,0 g Stärke = 0,056 g N

10 Tiere an 5 Tagen Nahrungs - N: + 0,2800 g N
10 „ „ 5 „ Kot - N: — 0,9814 g N
10 „ „ 5 „ Resorbiert - N: — 0,7014 g N
10 „ „ 5 „ Harn - N: — 2,4842 g N
10 „ „ 5 „ Reteniert. - N: — 3,1856 g N
10 „ „ 1 Tag „ - N: — 0,6371 g N
1 Tier „ 1 „ „ - N: —0,06371 g N

C/N = 1,417
O/N = 2,728

Trockenkotmenge = 18,9240 g

Periode 2. Eiweißfreie Nahrung u. Gabe von 0,669 g d-l-Alanin!

70,0 g Stärke = 0,056 g N
0,669 g d-l-Alanin = 0,1053 g N

10 Tiere an	5 Tagen	Nahrungs -	N: +	0,8065 g N	
10 „ „	5 „	Kot -	N: —	0,7072 g N	
10 „ „	5 „	Resorbiert -	N: +	0,0993 g N	C/N = 1,353
10 „ „	5 „	Harn -	N: —	1,9986 g N	
10 „ „	5 „	Reteniert -	N: —	1,8993 g N	O/N = 2,339
10 „ „	1 Tag	„ -	N: —	0,3798 g N	
1 Tier „	1 „	„ -	N: —	0,03798 g N	

Trockenkotmenge = 10,9165 g

Periode 3. Eiweißfreie Nahrung u. Gabe von 0,669 g d-l-Alanin!

0,669 g d-l-Alanin = 0,1053 g N
70,0 g Stärke = 0,056 g N

10 Tiere an	5 Tagen	Nahrungs -	N: +	0,8065 g N	
10 „ „	5 „	Kot -	N: —	0,3797 g N	
10 „ „	5 „	Resorbiert -	N: +	0,4268 g N	C/N = 1,267
10 „ „	5 „	Harn -	N: —	1,9163 g N	
10 „ „	5 „	Reteniert -	N: —	1,4895 g N	O/N = 2,363
10 „ „	1 Tag	„ -	N: —	0,2979 g N	
1 Tier „	1 „	„ -	N: —	0,02979 g N	

Trockenkotmenge = 8,1255 g

Literaturverzeichnis.

1. Graham-Lusk-Ascher-Spiro: Ergebnisse der Physiologie XXXIII 103—136. 1931.
2. Ringer-Lusk: Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 66. 106. 1910.
3. Kanai: Biochem. Zeitschr. 248. 383—388. 1932.
4. Abderhalden: Lehrbuch d. physiolog. Chemie. VI. Auflage. S. 366.
5. Bärwolff: Dissertation, Med. Fakultät Berlin. 1936.
6. Osuka: Biochem. Zeitschr. **246.** 104. 1932.
7. Kanitz: Biochem. Zeitschr. **249.** 234. 1932.

Derselbe: Biochem. Zeitschr. **257.** 361. 1933.

Lebenslauf.

Ich, Karl-Günter Hartmann, wurde am 20. April 1908 in Görlitz als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Richard Hartmann und seiner Ehefrau Dora, geb. Schnabel, geboren. Besuchte zunächst die Vorschule des Gymnasiums meiner Heimatstadt. War dann Kadett im kgl. pr. Kadettenkorps zu Wahlstatt, und nach dessen Auflösung wurde ich kaufmännischer Lehrling in der Waggon- und Maschinenbau A.-G. Görlitz. Nach diesen praktischen für mich wertvollen Jahren ließ ich mich für die Obersekunda der Görlitzer Oberrealschule vorbereiten. Am 14. März 1930 legte ich an dieser Anstalt die Reifeprüfung ab und erhielt gleichzeitig das Lateinzeugnis. Die ärztliche Vorprüfung legte ich am 25. November 1932 in München, die ärztliche Staatsprüfung am 14. Dezember in Rostock mit der Note „Gut" ab.

Seit dem 1. November 1934 bin ich aktiver Soldat und wurde am 1. Januar 1936 zum Unterarzt befördert. Zur Zeit bin ich an die Militärärztliche Akademie Berlin kommandiert. Während meines praktischen Jahres arbeitete ich einen Monat auf der pathologischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie, Leiter: Oberstabsarzt Prof. Dr. Schürmann. Meine innere sowie chirurgische Ausbildungszeit von je 4 Monaten verbrachte ich unter Leitung von Prof. Dr. Dorendorf und Prof. Dr. Wildegans am Krankenhaus Bethanien Berlin. Die letzten 3 Monate meines praktischen Jahres wurde ich an der Universitäts-Hautklinik, Leitung: Prof. Dr. Frieboes, ausgebildet.

Die vorliegende Arbeit fertigte ich in den „Seminaristischen Uebungen für pathologische Physiologie an der Universität Berlin" unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Adolf Bickel an. Für die Ueberlassung des Themas und die mir zuteil gewordene Unterstützung möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Bickel, für die Hilfe bei den Versuchen der technischen Assistentin Fräulein Nigmann meinen aufrichtigen Dank sagen.

Franz Linke, Buchdruckerei, Berlin NW 6, Marienstr. 13.